

氏名	渡 邊 美 博
学 位 の 種 類	博士 (医 学)
学 位 記 番 号	第3765号
学位授与年月日	平成12年 3 月23日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学 位 論 文 名	ラット腎移植急性拒絶反応時のメサングウム細胞の形質変換の検討
論文審査委員	主 査 教 授 岸木 武利    副主査 教 授 前田 均 副主査 教 授 木下 博明

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目 的】

近年、臓器移植後の拒絶反応においてvascular myosin heavy chain isoformの関与が報告されているが、我々は特にそのisoformの一つであるSMembの重要性を考えている。SMembは通常胎児期から周産期にだけ存在する蛋白であるが、これまで日本猿・ラット心臓移植モデルでは拒絶反応時に心筋間質や冠動脈内膜・中膜で発現が認められると報告されている。さらに種々の腎疾患で活性化されたメサングウム細胞での発現も報告されている。腎移植の急性拒絶反応においても糸球体病変を認めることからメサングウム細胞で発現することが考えられた。そこで我々はラット腎移植モデルを作成し拒絶反応とSMembの関連を検討した。

### 【材料と方法】

WistarラットをドナーとしLewisラットをレシピエントとするallograftモデルを作成した。IsograftモデルはLewisラットを使用した。A群：未処置，B群：isograft，C群：allograft，D群：C群＋シクロスポリン（CsA）（移植後0-10日目投与），E群：C群＋CsA（移植後0-5日目投与），F群：C群＋CsA（移植後5-10日目投与）。（CsA10mg/kg/day）A，B，C群は移植後1，3，5，7日目に屠殺し，D，E，F群は移植後5日目，10日目に屠殺した。

### 【結 果】

A，B群ではSMembの発現を殆ど認めなかった。C群では術後5日目より急性拒絶反応所見を認めたが、免疫組織染色においてSMembの発現は3日目よりメサングウム細胞で増強した。E群では移植後10日目においてC群5日目相当の発現を認めた。F群におけるCsAによる免疫抑制ではSMembの発現は完全に消失することなく残存した。

### 【結 語】

ラット腎移植モデルにおいて急性拒絶反応時にメサングウム細胞が形質変換を起こすことをSMembの発現により証明した。また、病理組織所見出現が殆どみられない早期から発現の増強が認められることから、SMembの検出は急性拒絶反応の早期診断に有用であると示唆された。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Vascular myosin heavy chain isoformの一つであるSMembは通常胎児期から周産期にだけ存在する蛋白であるが、心臓移植動物モデルの拒絶反応時に心筋間質や冠動脈内膜・中膜で発現が認められる。さ

らに種々の腎疾患でも、活性化されたメサングウム細胞での発現が報告されている。

そこで本実験ではラット腎移植モデルを作成し拒絶反応と移植腎におけるSMemb発現の関連を検討した。なおallograftモデルはWistarラットをドナー、Lewisラットをレシピエントとし、IsograftモデルはLewis-Lewisラットを用いた。そして以下の6群、A群：未処置、B群：isograft、C群：allograft、D群：C群＋シクロスポリン（CsA）（移植後0-10日目投与）、E群：C群＋CsA（移植後0-5日目投与）、F群：C群＋CsA（移植後5-10日目投与）に分け検討した。シクロスポリンの投与量は10mg/kg/dayとした。A、B、C群は移植後1、3、5、7日目に屠殺し、D、E、F群は移植後5日目、10日目に屠殺し、各群の移植腎をSMembの抗体を用い免疫組織染色した。

その結果、A、B群では急性拒絶反応所見は殆ど認められず、またSMembの発現は殆ど認めなかった。C群ではメサングウム細胞においてSMembの発現は3日目より認めたが、病理学的な急性拒絶反応所見は術後5日目より認めた。E群では5日目まではSMembの発現はメサングウム細胞において認められず、移植後10日目においてC群5日目相当のSMemb発現を認めた。F群においては、既に増強していたSMembの発現はCsAによる5日間の免疫抑制では完全に消失することなく残存した。

以上の結果より、ラット腎移植モデルにおける急性拒絶反応時にメサングウム細胞を中心にSMembが発現することによりメサングウム細胞が形質変換を起こすことを証明した。また、急性拒絶反応の病理組織所見出現が殆どみられない早期から発現の増強が認められることから、SMembの検出は急性拒絶反応の早期診断に有用であると思われる。以上の本研究成果は急性拒絶反応の発生機序の解明に寄与したと評価される。よって本論文は博士の学位（医学）を授与されるに値すると考えられる。